

СПЕЦИАЛИЗИРАН НАУЧЕН СЪВЕТ
ПО МАЙЧИНСТВО И ДЕТСТВО ПРИ ВАК

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА

Д-р Валерия Игнатова Калева

**ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ
И ИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ
ПРИ ОНКОЛОГИЧНО БОЛНИ ДЕЦА**

АВТОРЕФЕРАТ

Варна
2004

СПЕЦИАЛИЗИРАН НАУЧЕН СЪВЕТ
ПО МАЙЧИНСТВО И ДЕТСТВО ПРИ ВАК

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ВАРНА
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ГЕНЕТИКА

Д-р Валерия Игнатова Калева

ФЕБРИЛНА НЕУТРОПЕНИЯ И ИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ОНКОЛОГИЧНО БОЛНИ ДЕЦА

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на образователна и научна
степен ДОКТОР

Научен ръководител:

Доц. д-р Станка Кертикова-Маринчева, д.м.

Научен консултант:

доц. Шемуел Данон, д.м.

Официални рецензенти:

Проф. д-р Драган Бобев, д.м.н.

Доц. д-р Емил Дянков, д.м.

Варна
2004

Дисертационният труд съдържа 165 страници и е нагледен с 27 фигури, 24 таблици и едно приложение, включващо 26 таблици. Библиографията включва 448 източника, от които 10 са на кирилица и 438 – на латиница.

14⁰⁰ Защитата на дисертационния труд ще се състои на 5-11. 2004 г. от ч. в аудиторията на СБАЛАГ „Майчин дом”, ул. „Здраве” 2, на открито заседание на Специализирания научен съвет по майчинство и детство при ВАК.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на СБАЛДБ „Княгиня Евдокия”, бул. „Акад. Ив. Гешов” 11, София, и секретариата на Катедра по акушерство и гинекология в СБАЛАГ „Майчин дом”, София.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ	5
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	6
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	6
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	10
I. Ретроспективно проучване	10
I.1. Клинична характеристика на епизодите на фебрилна неутропения	10
I.2. Клинична характеристика на инфекциозните усложнения	13
I.3. Причини за летален изход при фебрилна неутропения	21
I.4. Характеристика на усложненията при фебрилна неутропения	24
I.5. Регресионни модели на степените на тежест на усложнения	26
I.6. Точкова система за идентифициране на рискови групи	28
II. Проспективно проучване	32
ОБОБЩЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	34
ИЗВОДИ	34
ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	35
ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	36

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АМБ	- абсолютен моноцитен брой
АМХТ	- антимикробна химиотерапия
АНБ	- абсолютен неутрофилен брой
АТХТ	- антитуморна химиотерапия
АФБ	- абсолютен фагоцитен брой
БХ	- болест на Ходжкин
ИГДП	- инфекции на горни дихателни пътища
ИПП	- инфекция на пикочните пътища
ИУ	- инфекциозни усложнения
КДИ	- клинично-документирана инфекция
КСФ	- колони-стимулиращ фактор
МДИ	- микробиологично-документирана инфекция
МЛ	- малигнени лимфоми
НЕК	- неутропеничен ентероколит
МХ	- малигнени хемопатии
НХЛ	- неходжкинови лимфоми
ОЛ	- остри левкемии
ОЛЛ	- остра лимфобластна левкемия
ОНЛЛ	- остра нелимфобластна левкемия
РГ	- рискови групи
РОМ	- риск-оценъчен модел
СТ	- солидни тумори
ФЕ	- фебрилен епизод
ФН	- фебрилна неутропения
ФНП	- фебрилитет с неясен произход
СИ	- доверителен интервал
CNS	- коагулазо-негативни стафилококи
EORTC	- European Organization for Research and Treatment of Cancer
MASCC	- Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MRS	- methicillin-резистентни стафилококи
OR	- съотношение на шансовете (odds ratio)

ВЪВЕДЕНИЕ

Фебрилната неутропения (ФН) е едно от най-честите усложнения при деца с малигнени хемопatii (МХ) и солидни тумори (СТ). Следствие е или на костномозъчно въвличане от малигненото заболяване, или на миелосупресивен ефект на антитуморната химиотерапия (АТХТ). Проблемът става все по-актуален във връзка с модерната агресивна АТХТ. Около 40-60% от фебрилитета при неутропенични пациенти е с документиран инфекциозен произход, поради което инфекциите се явяват една от най-съществените причини за болестност и смъртност. През 60-те години на миналия век инфекциозните усложнения (ИУ) при деца съставят почти 75% от причините за смърт. Така през последните две десетилетия все по-настойчиво се налага концепцията за рисковото значение на ФН за сериозни, животозапличащи бактериални и фунгиални инфекции. Проблемът неизбежно придобива ключово значение в клиничната практика на детския онкохематолог, изисква от него интердисциплинарен подход и е свързан както с прогнозата и изхода от заболяването, така и с качеството на живот и паричната стойност на лечението.

В контекста на цялата актуалност на инфекциите при деца с ФН навсякъде в литературата се подчертава, че тази група е хомогенна и рискът от инфекции, от други сериозни усложнения и крайният изход са различни. Пациентите с МХ често имат продължителна гранулоцитопения, дефекти във фагоцитите, увреден клетъчен и/или хуморален имунитет, промяна на мукозния интегритет; обратно – повечето пациенти със СТ не са имунокомпрометирани, обаче са предразположени към инфекции в резултат на увреждане на анатомичните бариери, хирургични операции, лечение и др. Дълго време стандартното клинично поведение при ФН включваше задължителна хоспитализация и емпирична интравенозна антимикробна химиотерапия (АМХТ). Въпреки ефективността му (крайна преживяемост над 94%) такова поведение води до продължителен болничен престой, риск от нозокомиални инфекции и висока цена. През последната декада на миналия век в проучвания при възрастни с ФН се публикуват първите риск-оценъчни модели (РОМ). Амбицията им е да диференцират с висока сигурност фебрилни неутропенични пациенти, които имат нисък риск за развитие на инфекциозни или други сериозни усложнения, включително смърт; от друга страна, целта им е да дадат възможност на клиницистите да адаптират стандартната болнична АМХТ към т.нар. риск-базирана терапия, която може да бъде провеждана на различни места (болница, амбулатория, дом) и позволява употреба на орални антимикробни средства. Всичко това зависи от възможността да се идентифицират сигурни клинични и лабораторни показатели, които да имат стойността на рискови фактори. В детската онкохематология тези рискови фактори не са добре документирани, а изграждането на РОМ засега е съвсем в своето начало.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящето проучване е да се проучи структурата на инфекциозните усложнения при онкологично болни деца с фебрилна неутропения и да се изработи риск-оценъчен модел при тях.

В изпълнение на тази цел са поставени следните задачи:

1. Да се проучи честотата на фебрилна неутропения при деца със злокачествени заболявания и сравнително да се анализира при малигнени хемопатии и солидни тумори в различни фази на антитуморна химиотерапия.

2. Да се проучи структурата и клиничната характеристика на инфекциозните усложнения и смъртта при фебрилна неутропения у деца с малигнени хемопатии и солидни тумори.

3. Да се проучи микробиологичния спектър на инфекциозните усложнения при фебрилна неутропения у деца с малигнени хемопатии и солидни тумори.

4. Да се проучат различни клинични и лабораторни показатели от началната клинична оценка на деца с фебрилна неутропения и тяхната самостоятелна корелация с четири различни по тежест усложнения: (1) леки инфекции или фебрилитет с неясен произход, (2) тежки инфекции, (3) сепсис и (4) смърт.

5. Да се изработят логистични регресионни модели за различните степени на тежест на усложнения и да се построи точкова система за клинична оценка на съответните им рискови групи.

6. Да се апробира риск-оценъчната точкова система в проспективно проучване на онкологично болни деца с фебрилна неутропения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

I. Ретроспективно проучване

I.1. Пациенти и епизоди на ФН

В настоящето проучване са включени 346 деца с различни злокачествени заболявания – 211 с МХ и 135 със СТ, при които е провеждана АТХТ през периода януари 1990 – юни 2003 г. в Детска онкохематологична клиника, МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, Варна. Проучваният период е разделен на два подпериода: 1990-94 г. и 1995-2003 г. Разпределението на децата според двете основни категории злокачествено заболяване (МХ и СТ) и периодите на проучване е представено на *Таблица 1*. Всички пациенти са оценявани за наличие на ФН и е направен сравнителен анализ на честотата на ФН в зависимост от категориите основно заболяване и двата проучвани периода.

Таблица 1. Разпределение на пациентите според основните категории злокачествено заболяване.

№	Злокачествено заболяване	Брой пациенти		
		1990-1994	1995-2003	Общо
I.	Малигнени хемопatii (МХ)	69	142	211
II.	Солидни тумори (СТ)	40	95	135
Общо		109	237	346

Предмет на настоящото проучване са 382 епизода на ФН, регистрирани при 174 от лекуваните деца. Разпределението на пациентите по пол включва 88 момчета и 86 момичета. Средната възраст е 7.67 ± 4.85 години.

Фебрилна неутропения е диагностицирана при абсолютен неутрофилен брой (АНБ) $< 0.5 \text{ G/L}$ и аксиларна температура над 38.5°C , измерена еднократно, или поне две отделни измервания над 38°C в 12-часов период. Периодът от регистриране на ФН до спадане на фебрилитета под 38°C и/или възстановяване на АНБ $\geq 0.5 \text{ G/L}$ е дефиниран като *продължителност на ФН, епизод на ФН или фебрилен епизод (ФЕ)*. Разпределението на пациентите и епизодите на ФН според категориите и вида на злокачествено заболяване през двата проучвани периода е представено на Таблица 2.

При пациентите е провеждана АТХТ по приети в клиниката протоколи според вида и стадия на основното заболяване.

Честотата на ФЕ е анализирана според фазата на АТХТ, средния брой ФЕ за пациент, категориите злокачествено заболяване и периодите на проучване.

Таблица 2. Разпределение на пациентите и епизодите на ФН според вида на злокачественото заболяване.

Злокачествено заболяване	Брой пациенти			Брой епизоди на ФН		
	1990-94	1995-2003	общо	1990-94	1995-2003	общо
Малигнени хемопatii	36	96	132	61	247	308
ОЛЛ	27	67	94	50	168	218
ОНЛЛ	3	8	11	4	29	33
БХ	1	6	7	1	13	14
НХЛ	5	15	20	6	37	43
Солидни тумори	10	32	42	17	57	74
Невробластом	3	8	11	7	18	25
Нефробластом	0	6	6	0	7	7
Ретинобластом	2	3	5	4	5	9
Сарком на Юинг	2	8	10	2	11	13
Остеосарком	0	1	1	0	1	1
Рабдомиосарком	0	2	2	0	6	6
Тумори на ЦНС	2	2	4	2	5	7
Други*	1	2	3	2	4	6
Общо	46	128	174	78	304	382

*Овариален дисгермином, Естеziоневробластом, Хепатоцелуларен карцином

1.2. Клинична оценка на епизодите на ФН и методи на изследване при ИУ

В началото на всеки ФЕ е провеждана т.нар. начална клинична оценка, включваща клинични, образни, микробиологични и серологични изследвания, разделени в две категории – задължителни и по клинични показания. (А) *Задължителни изследвания*: (i) анамнеза; (ii) обективно изследване, вкл. отоларингологично, одонтологично и офталмологично; (iii) стандартен комплекс от хематологични изследвания (пълна кръвна картина), серумни трансаминази, билирубин, LDH, серумен общ белтък и албумин, креатинин и урея, кръвногазов анализ и йонограма; (iv) абдоминална сонография; (v) микробиологични изследвания за аеробни и анаеробни бактерии и гъби – хемокултури, урокултури, посевки на носен и гърлен секрети. (Б) *Изследвания по клинични показания*: (i) образни изследвания (рентгенография, КТ) на гръдна клетка, околоносни синуси и корем; (ii) микробиологични изследвания за аеробни и анаеробни бактерии и гъби на материали от всички съмнителни за инфекция места; (iii) серологични изследвания за *HSV1*, *HSV2*, *VZV*, *CMV* и *EBV*.

С цел епидемиологичен контрол на ИУ при всички пациенти по време на ФЕ са изследвани надзорни култури (1-3 пъти седмично). Микробиологичните и вирусологични изследвания са провеждани съгласно инструктивните материали на МНЗ с културелни техники, *CF test*, *IF* и *ELISA*.

В диагностиката на различните инфекциозни заболявания са използвани следните дефиниции и диагностични критерии: (1) *микробиологично-документирана инфекция (МДИ)* е приемана по следните две определения: (а) бактериемия с или без идентифицирано инфекциозно огнище и (б) микробиологично доказано огнище на инфекция с или без съпътстваща бактериемия; (2) *клинично-документирана инфекция (КДИ)* е приемана при наличие на клинични и/или образни данни за инфекциозно огнище без микробиологично потвърждение; (3) *фебрилитет с неясен произход (ФНП)* е приеман при всички случаи на ФН, при които липсват доказателства за микробиологично или клинично документирана инфекция; (4) Епизод на ФН, в хода на който са регистрирани едновременно МДИ и КДИ е класифициран като ФЕ с МДИ. (5) При изолиране на повече от един причинител при МДИ (полимикробна инфекция) инфекциозното усложнение е дефинирано с по-проблемния инфекциозен агент или в следната последователност: фунгиален, Г(-), Г(+). (6) като *надзорни култури* са дефинирани периодичните микробиологични изследвания от посевки на гърлен и носен секрети, на орални или кожни лезии и др. при отсъствие на сигнали на инфекция от съответното място; документираните микроорганизми са интерпретирани като колонизиращи.

Освен инфекциите, като усложнение в хода на ФЕ е анализиран и леталният изход. В зависимост от времето на регистриране на смъртта от началото на ФЕ тя е класифицирана като: (1) ранна (до 6-и ден вкл.) и (2) късна (след 6-и ден). Причините за смърт са определяни по модифицираната класификация на *Blot et al, 2001* в две групи: (1) смърт, причинена от инфекцията, асоциирана или не с хеморагия и/или прогресия на основ-

ното заболяване (инфекционно-свързана смърт); (2) смърт, причинена от основното заболяване и/или други причини.

В началото на всеки ФЕ е прилагана емпирична широкоспектърна интравенозна АМХТ в оптимална за съответната възраст дозировка. Колонистимулиращ фактор (КСФ) е прилаган само през периода 1995-2003.

Всички усложнения (инфекции и смърт) са анализирани в епизодите на ФН според нозологичната структура, микробиологичния спектър и разпределението им в категориите основно злокачествено заболяване и периодите на проучване.

1.3. Избор на прогностични показатели (променливи)

С термина *променливи* в проучването са означени всички показатели, за които се допуска, че могат по принцип да бъдат предсказващи фактори за поява на ИУ и смърт. Те включват различни клинични и лабораторни показатели, оценени в началото на ФЕ. Първоначална наша хипотеза е, че появата на всяко ИУ или смърт се детерминира от безкрайно голям брой причинно-следствени връзки. Затова за база на методологичния подход е прието включването на максимално висок брой и разнообразни по характер променливи.

В проучването се използват 95 променливи, разделени в следните четири групи: (1) характеризиращи пациента (демографски); (2) характеризиращи злокачественото заболяване; (3) характеризиращи началната клинична оценка на ФЕ (до 48-ия час): (i) анамnestични; (ii) клинични (характеризиращи фебрилитета, неутропенията, общото състояние и дееспособност); (iii) характеризиращи придружаващите заболявания и коморбидност; (iv) лабораторни; (4) характеризиращи АТХТ и предшестващото приложение на антибактериални и антифунгиални медикаменти и КСФ.

Всички 95 променливи са анализирани като потенциални рискови фактори за ИУ и смърт при контингента пациенти, проучван през периода 1995-2003, и са включени в статистически анализ за построяване на логистични регресионни модели и риск-оценъчна точкова система. За изходен пункт на този анализ е приета хипотезата, че групата от ФЕ е нееднородна по отношение на тежестта на усложнения, следователно е нееднородна и по отношение на риска от тях и може да се стратифицира в четири степени на риск, за които е използван терминът *рискови групи (PG)*: (1) летален риск (риск от ранна смърт), (2) септичен риск, (3) висок риск (риск от тежки инфекции) и (4) нисък риск (риск от леки инфекции или ФНП). С термина *леки инфекции* са обозначени острите катарални инфекции на горни дихателни пътища (ИГДП), катаралния отит и суперфициалните кожно-лигавични инфекции. Всички останали локални инфекции са обозначени с термина *тежки инфекции*.

II. Проспективно проучване

С цел клинична проверка на предсказващото правило на построената в ретроспективното проучване риск-оценъчна точкова система проспективно са проучени 45 епизода на ФН при 21 деца със злокачест-

вени заболявания, провеждащи АТХТ в ДОХК, МБАЛ „Св. Марина“, Варна, за периода от юли 2003 г. до април 2004 г. Разпределението по пол включва 13 момчета и 8 момичета на средна възраст 9 ± 4.94 години. Разпределението на пациентите и фебрилните епизоди според вида на злокачественото заболяване е представено на Таблица 3.

Таблица 3. Разпределение на пациентите и ФЕ в проспективното проучване според вида на злокачественото заболяване.

Злокачествено заболяване	Брой пациенти	Брой ФЕ
Малигнени хемопатии	17	38
ОЛЛ	11	28
ОНЛЛ	2	2
БХ	3	4
НХЛ	1	4
Солидни тумори	4	7
Сарком на Юинг	1	2
Остеосарком	1	2
Естеziоневробластом	1	2
Лангерхансова хистиоцитоза	1	1
Общо	21	45

III. Методи за медико-статистическа обработка на данните

Статистическият анализ е проведен чрез софтуерните пакети „SPSS 12“, „STATISTICA 5.0“ и „Excel 2000“ и включва следните методи: (1) описателна статистика; (2) параметричен вариационен анализ (*t-test*); (3) непараметричен (алтернативен) унивариационен анализ; (4) корелационен анализ; (5) рангов (непараметричен) корелационен анализ; (6) множествен логистичен регресионен анализ, включващ следните етапи: (i) определяне на зависими и независими променливи; (ii) стъпкова оптимизационна процедура за избор на регресионен модел; (iii) построяване на точкова система за стратификация. При всички проведени статистически анализи се приема допустимо ниво на доверителна вероятност $p < 0.05$.

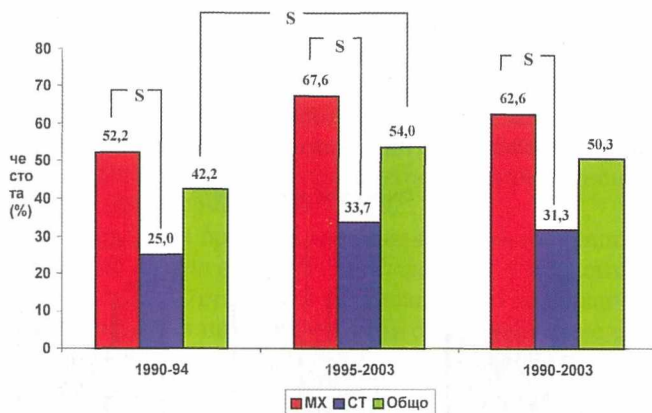
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

I. Ретроспективно проучване

I.1. Клинична характеристика на епизодите на ФН

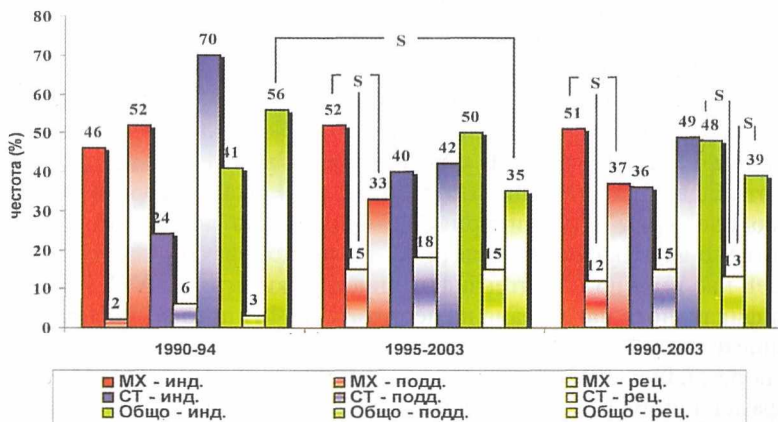
На Фигура 1 е представено разпределението на пациентите според честотата на регистрирана ФН (в проценти) при различните категории (МХ и СТ) злокачествени заболявания и периодите на проучвания. За общия период (1990-2003) ФН е регистрирана в 50.3% от лекуваните деца. Появата на ФН е сигнификантно (S) два пъти по-честа при пациенти с МХ (62.6%) в сравнение с пациенти със СТ (31.1%) и се запазва в двата проучвани периода. Честотата на поява на ФН е сигнификантно по-висока през периода 1995-2003 (54.0%) в сравнение с периода 1990-95 (42.2%).

Фигура 1. Честота на ФН.



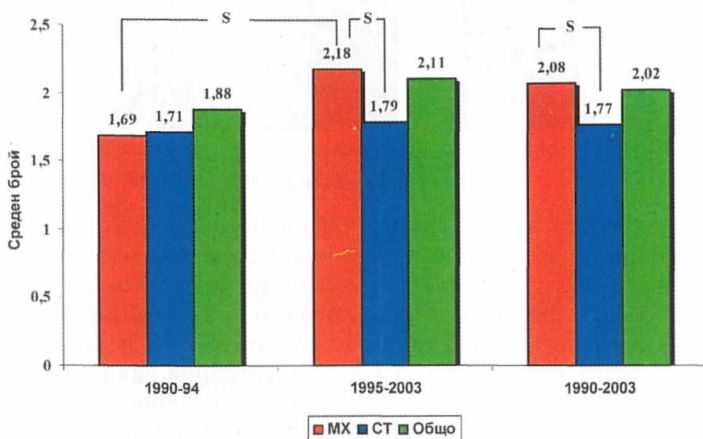
Разпределението на ФЕ според терапевтичната фаза на злокачественото заболяване е показано на *Фигура 2*. За целия изследван период относителният дял на ФЕ във фаза на индукция (48%) и по време на рецидив (39%) е сигнификантно по-висок от този на ФЕ в поддържаща фаза (13%). В групата на МХ през общия и по-късния период се наблюдава сигнификантна разлика и между относителния дял на ФЕ във фаза на индукция и по време на рецидив. През втория период относителният дял на ФЕ по време на рецидив е сигнификантно по-нисък в сравнение със същия през периода 1990-94 (35% срещу 56%).

Фигура 2. Честота на ФЕ според терапевтична фаза.



На *Фигура 3* е представен средния брой ФЕ за пациент и разпределението на болните според броя ФЕ за пациент (ФЕ/пациент). За целия проучван период средният брой ФЕ за пациент е 2.02. Сигнификантни са разликите при двете категории заболявания – 2.08 при МХ срещу 1.77 при СТ. През периода 1995-2003 средният брой ФЕ е по-висок и при двете категории заболявания в сравнение с периода 1990-94, но разликата е сигнификантна само при пациентите с МХ.

Фигура 3. Среден брой на ФЕ/пациент.



1.1.1. Обсъждане на клиничната характеристика на епизодите на ФН

В нашето проучване ФН се регистрира в половината (50.3%) от децата със злокачествени заболявания и е сигнификантно два пъти по-честа при МХ в сравнение със СТ. Сходни с нашите са данните на *Alexander et al, 2002*, които установяват ФН при 47% от децата, провеждащи АТХТ. Превалиращата ѝ честота при пациенти с МХ в проучвания на *Sigurdardottir et al, 2001* достига дори до 90%. Различни са данните на *Koçak et al, 2002*, където ФН е регистрирана в 50% от децата с ОЛ и в 47% от обща група на пациенти със СТ и МЛ. Това авторите обясняват с високодозовите режими при СТ, на практика лишавачи вида злокачествено заболяване от ролята му на рисков фактор за усложнения. Според нас именно на интензификация в режимите на АТХТ се дължи сигнификантното нарастване на честотата на ФН през по-късния период от нашето проучване.

Според нашите резултати появата на ФН при пациенти с рецидив и във фаза на индукция е сигнификантно по-честа в сравнение с пациенти в поддържаща фаза. *Haupt et al, 2001* съобщават за ясна зависимост на

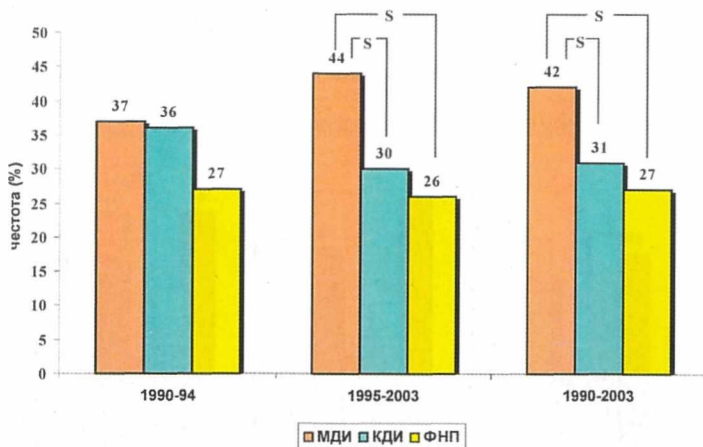
АТХТ по време на индукция и рецидив с честотата на ИУ в сравнение с по-малко интензивните програми по време на ремисия (3.7 срещу 0.5 ФЕ), а *Lex et al, 2001* не намират връзка между терапевтичните фази на ОЛ и средната честота на ФЕ за един пациент. В нашата група с МХ през общия и по-късния период на проучване честотата на ФН във фазата на рецидив е сигнификантно по-ниска в сравнение с фазата на индукция, което според нас се дължи на по-честото профилактично използване на антимикробни препарати и КСФ при неутропенични пациенти с МХ във фаза на рецидив през периода 1995-2003.

Анализът на средния брой ФЕ/пациент показва, че нашите резултати са сходни с тези на *Aquino et al, 1997* и *Wacker et al, 1997* които съобщават данни между 1.8 и 3.2. Отчетеното сигнификантно покачване на средния брой ФЕ през по-късния период в групата с МХ свързваме с интензифицираните режими на АТХТ.

1.2. Клинична характеристика на ИУ

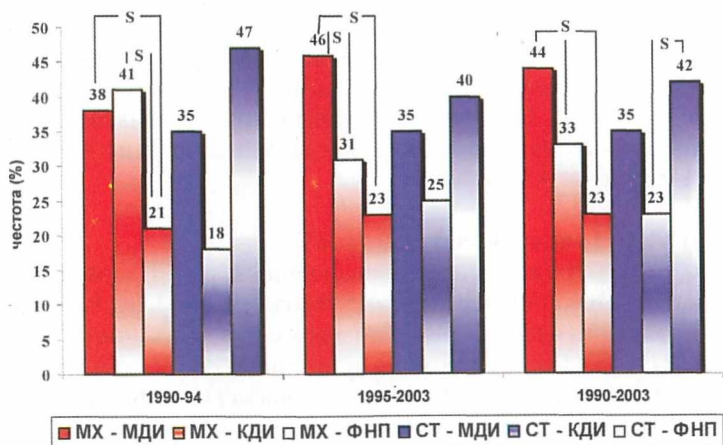
На *Фигура 4* е представено разпределението на ФЕ в зависимост от трите основни категории инфекциозни усложнения (МДИ, КДИ и ФНП). В общия период сигнификантно най-голям е относителният дял на епизодите с МДИ (42%), следван от епизодите на КДИ (31%) и ФНП (27%). Това разпределение е аналогично през втория период, докато през периода 1990-94 достоверна разлика не се установява.

Фигура 4. Честота на категориите ИУ.



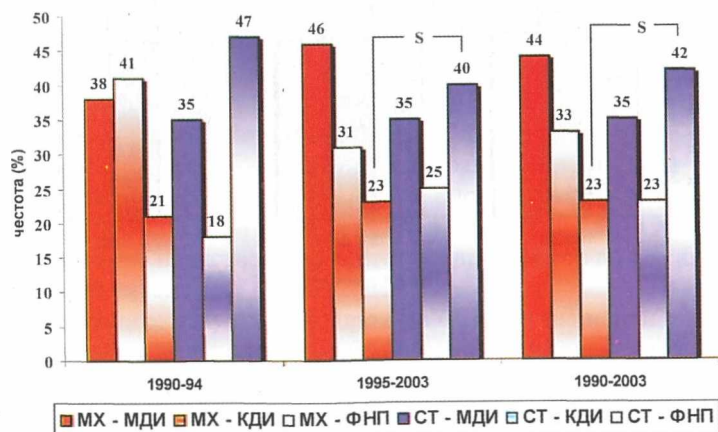
Анализът във всяка категория злокачествени заболявания показва различна честота на ФЕ с документиран и недокументиран инфекции (Фигура 4-1). В общия период сигнификантни са разликите между епизодите с МДИ, КДИ и ФНП в групата с МХ, докато в групата със СТ сигнификантна е само разликата между епизодите с КДИ и ФНП. За двата периода сигнификантни разлики се установяват само в групата с МХ.

Фигура 4-1. Честота на категориите ИУ при МХ и СТ.



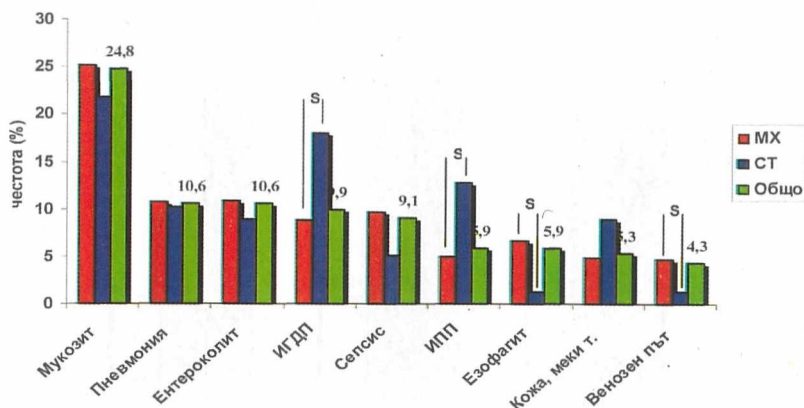
При сравняване на двете категории злокачествени заболявания (Фигура 4-2) в общия период се регистрира сигнификантна разлика в относителния дял на епизодите с ФНП – 42% в групата със СТ срещу 23% в групата с МХ. Аналогичен резултат е получен и през периода 1995-2004.

Фигура 4-2. Честота на категориите ИУ при МХ и СТ.



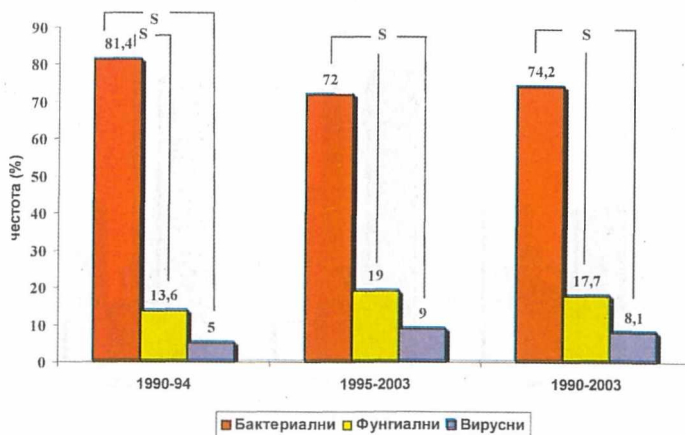
По време на всички 382 ФЕ са регистрирани общо 657 ИУ. На *Фигура 5* е показана честотата на ИУ за целия проучван период. Най-често се регистрира орален мукозит (24.8%), следван от пневмония и ентероколит, ИГДП, сепсис, ИПП и езофагит, инфекция на кожа и меки тъкани, инфекция на траен венозен път и т.н. При сравняване на честотата на отделните нозологични единици при двете категории злокачествени заболявания сигнификантни разлики се откриват при ИГДП – 8.8% за МХ срещу 18.0%, ИПП – съответно 5.0% срещу 12.8%, езофагит – 6.6% срещу 1.3%, инфекции, свързани с траен венозен път – 4.7% срещу 1.3%.

Фигура 5. Честота на ИУ (1990-2003).



На *Фигура 6* е представено разпределението на ИУ според трите категории инфекциозни агенти – бактериални, фунгиални и вирусни. В общия период сигнификантно превалява относителният дял на бактериалните ИУ (74.2%), следван от фунгиалните (17.7%) и вирусните (8.1%). Това подреждане се запазва в двата проучвани периода.

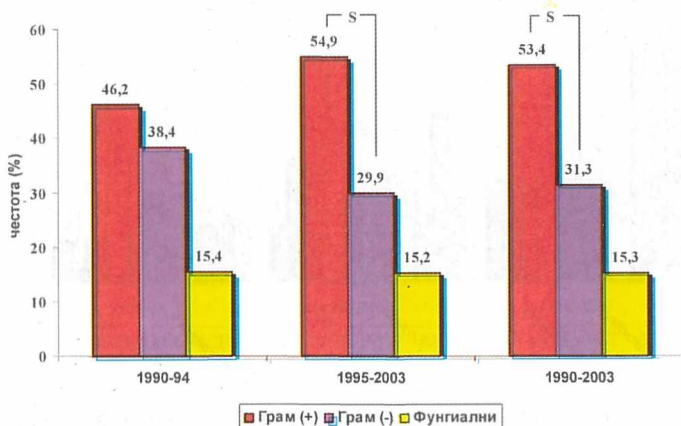
Фигура 6. Честота на категориите инфекциозни причинители.



Анализът на резултатите от микробиологичното изследване включва 393 случая на верифицирани микроорганизми, разделени в три категории – Г(+) бактериални, Г(-) бактериални и фунгиални. При изключване на положителните 144 микробиологични резултата от т.нар. надзорни култури анализът обхваща 249 случая на верифицирани причинители на МДИ.

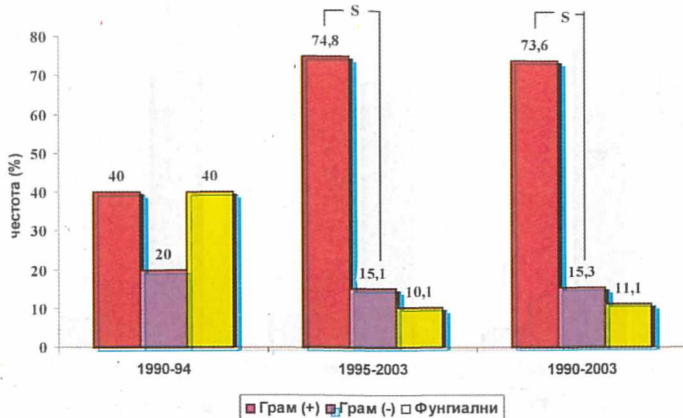
От общия брой изолирани микроорганизми (Фигура 7) най-висок е относителният дял на Г(+) бактерии (53.4%), следван от Г(-) (31.3%) и фунги (15.3%). При бактериалните агенти сигнификантно преобладават Г(+) пред Г(-). При сравняване на двата подпериода относителният дял на Г(+) бактериални изолати е по-висок през 1995-2003, но разликите са несигнификантни.

Фигура 7. Честота на изолираните микроорганизми.



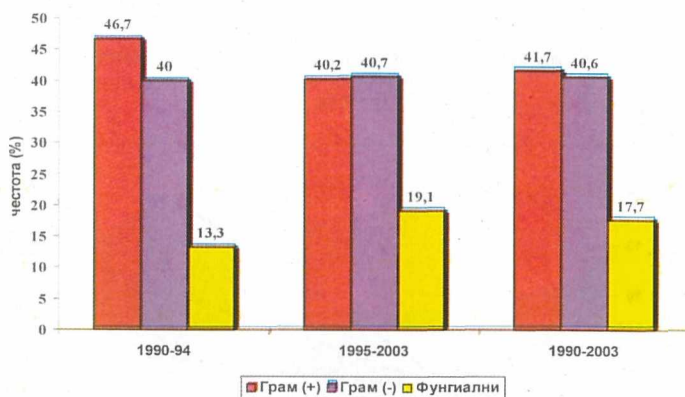
В групата на надзорните култури (Фигура 8) подреждането по честота на изолираните микроорганизми е аналогично за общия период и за 1995-2003. Аналогични са и резултатите при сравняване на двата периода.

Фигура 8. Честота на изолираните микроорганизми от надзорни култури.



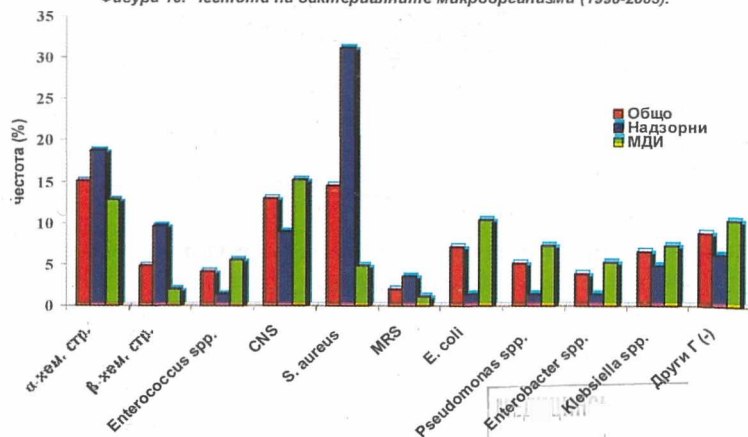
В групата на МДИ (Фигура 9) подреждането по честота показва почти равен относителен дял на Г(+) и Г(-) бактериални изолати. През втория период се регистрира несигнификантно покачване на фунгиалните патогени.

Фигура 9. Честота на изолираните микроорганизми при МДИ.



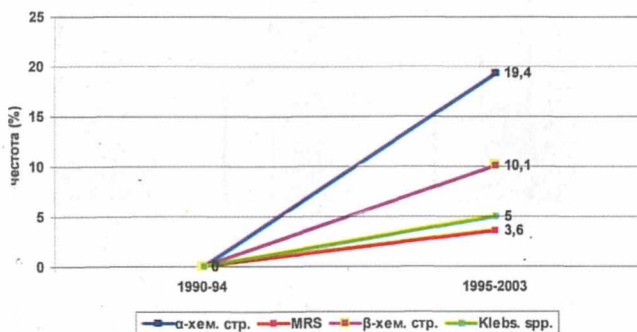
Разпределението на положителните микробиологични резултати според инфекциозния агент и вида на изследвания материал е показано на Фигура 10. В общия брой изолирани микроорганизми най-висок е относителният дял на α -хемолитичен стрептокок (15.1%), следван от *S. aureus* (14.5%), *CNS* (12.9%), *E. coli* (7.1%), *Klebsiella* spp. (6.5%) и т.н. При надзорните култури най-висок е относителният дял на *S. aureus* (31.2%), следван от α -хемолитичен стрептокок (18.8%), β -хемолитичен стрептокок (9.7%), *CNS* (9%), *Klebsiella* spp. (4.9%) и т.н. Разпределението на инфекциозните причинители в групата на МДИ е по-различно: с най-висок дял са *CNS* (15.2%), следвани от α -хемолитичен стрептокок (12.8%), *E. coli* (10.4%), *Klebsiella* spp. и *Pseudomonas* spp. (по 7.2%), *Enterococcus* spp. (5.6%) и др.

Фигура 10. Честота на бактериалните микроорганизми (1990-2003).



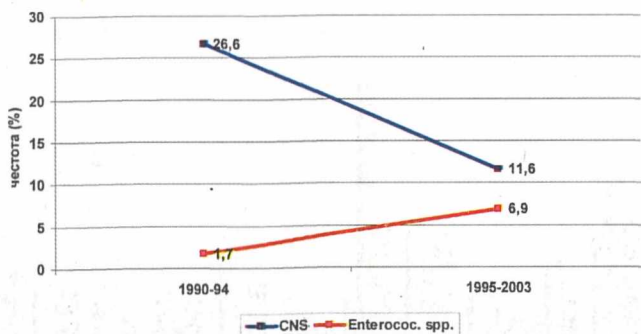
Сравнителният анализ на изолираните микроорганизми през проучваните подпериоди показва, че през периода 1995-2003 в групата от надзорни култури (Фигура 10-1) сигнификантно по-висок е относителният дял на α -хемолитичен стрептокок – 19.4% срещу 0% през периода 1990-94, β -хемолитичен стрептокок – 10.1% срещу 0%, *Klebsiella* spp. – 5% срещу 0% и MRS – 3.6% срещу 0%.

Фигура 10-1. Сравнителна честота на микроорганизми от надзорни култури.
($p < 0.05$)



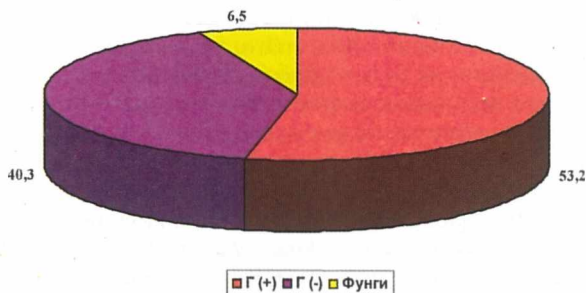
В групата с МДИ (Фигура 10-2) през периода 1995-2003 сигнификантно по-нисък е относителният дял на *CNS* – 11.6% срещу 26.6% през периода 1990-94; обратно, сигнификантно по-висок е делът на *Enterococcus* spp. – 6.9% срещу 1.7%.

Фигура 10-2. Сравнителна честота на микроорганизми от МДИ.
($p < 0.05$)

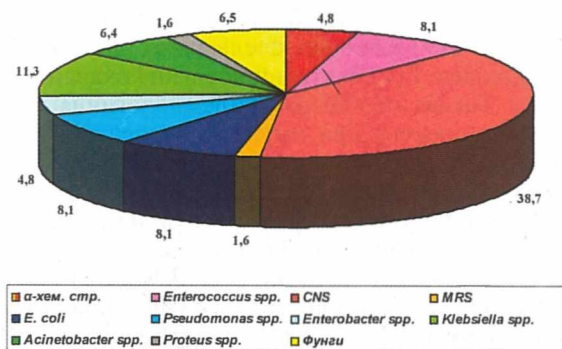


При позитивните хемокултури (Фигура 11) доминират Г(+) бактерии (53.2%) пред Г(-) бактерии (40.3%) и фунги (6.5%), но разликите не са сигнификантни. От изолираните микроорганизми (Фигура 12) най-висок е относителният дял на *CNS* (38.7%), следван от *Klebsiella* spp. (11.3%), *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp. и *E. coli* (по 8.1%), фунги (6.5%), *Acinetobacter* spp. (6.4%) и *Proteus* spp. (1.6%).

Фигура 11. Честота на инфекциозните причинители при сепсис (1990-2003).



Фигура 12. Микробиологичен спектър на сепсис (1990-2003).



1.2.1. Обсъждане на клиничната характеристика на ИУ

В нашето проучване най-чест е относителният дял на епизодите с МДИ, следвани от епизодите с КДИ и ФНП. Приблизително такова е разпределението на *Rahiala et al, 1998*, които съобщават за епизоди на МДИ+КДИ в 64% и за ФНП в 36%. *Toussaint et al, 2001* намират МДИ в 53.8% от фебрилните епизоди, КДИ в 46.2% и ФНП в 5.9%. В българ-

ската литература единствено колектив от Хематологичната клиника на ВМА, София съобщава за 41% МДИ (Гигов и съвт., 2002). В по-голямата си част обаче литературните данни показват съществено преобладаване на относителния дял на епизоди с ФНП – 50-66% (Fleischack et al, 2001; Lehrnbecher et al, 2004). По правило водещото място на ФНП се счита за безспорно при СТ, както е и в нашите резултати. Според различни публикации процентната му стойност при деца със СТ се движи от 50 до 70% от ФЕ (Lucas et al, 1996; Roguin et al, 1996).

Нозологичната структура на ИУ при нашите пациенти включва най-висок относителен дял на орален мукозит (24.8%). Най-високата честота на орални мукозити, съобщавана в литературата, е на Laine et al, 1992 – 42%. Повечето от останалите автори съобщават за честота от 21.7% до 31.6%, но при техните болни мукозитите са класирани на трето място след сепсис и инфекции на белия дроб (Chastagner et al, 2000; Madani et al, 2000). В нашето проучване пневмонията е второто по честота ИУ, но има съобщения, в които е на първо място с 17-35.7% (Jagarlamudi et al, 2000). Според Korones et al, 1997, тя не е често инфекциозно усложнение при деца и се посочва средно в 9.2%. На трето място, равен по честота на пневмонията, ние класираме ентероколитът. Подобни на нашите процентни стойности се съобщават от Jones et al, 1996 и Santolaya et al, 2001 (7-10%). Честотата на сепсис при нас е 9.1% от всички ИУ, а в повечето публикации при деца е между 10 и 30% (Paganini et al, 1998; Shaw et al, 2002).

В микробиологичната структура на проучените от нас ИУ сигнификантно превалява относителният дял на бактериални инфекции спрямо фунгиални и вирусни. Подобно класифициране намираме само в едно съобщение (Jones et al, 1996). От общия брой изолирани от нас микроорганизми доминират Г(+) бактерии, следвани от Г(-) и фунги, а относителният дял на водещите Г(+) бактерии несигнификантно нараства през по-късния период. Такава обобщена епидемиологична характеристика на микробиологичен спектър при имunosупресирани пациенти не сме срещали в литературата. Нашият анализ върху честотата и микробиологичния спектър на надзорни култури показва, че Г(+) бактерии значително превишават Г(-) и фунгиални причинители. За подобно значително преваляване на кожните и мукозни Г(+) изолати съобщават и Bernig et al, 2000, докато в проучването на Bhatti et al, 1998, най-висок е дялът на Г(-) бактерии. Различна от надзорните култури е нашата микробиологична структура на самите МДИ, където дялът на Г(+) и Г(-) патогени е почти изравнен. Най-близки до нашите резултати намираме в работата на Jagarlamudi et al, 2000 и Chastagner et al, 2000. В други проучвания обаче Г(+) МДИ демонстративно преобладават с около 50-52% (Jones et al, 1996; Lex et al, 2001).

Намереният от нас висок относителен дял на *a*-хемолитичен стрептокок от общата група, регистрирането на неговото и на *MRS* нарастване в групата на надзорни култури и нарастването на *Enterococcus* spp. в групата на МДИ през по-късния период съвпадат с цитираните в лите-

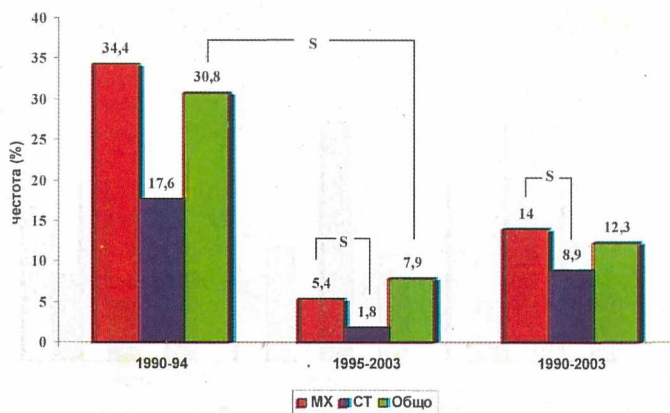
ратурата тенденции за покачване през последните години на тези т.нар. „проблемни” микробни изолати (Marron et al, 2000; Tunkel et al, 2002; Pizzo PA, 1999).

Най-дискутиран етиологичен аспект при ФН е микробиологичният спектър на бактериемияте. В нашето проучване при позитивни хемокултури доминират Г(+) бактерии. Намереното от нас разпределение е сходно със съобщенията на много автори, според които през последното десетилетие Г(+) бактериемия води с 53-74% (Fleischack et al, 2001; Viscoli et al, 1999). Съществуват обаче литературни данни, в които Г(-) бактериемия е на първо място с 49-62% (Ariffin et al, 2002). Много автори потвърждават доминиращия относителен дял на CNS като причинители на бактериемия (Wisplinghoff et al, 2003), докато Ariffin et al, 2001 съобщават на първо място *Klebsiella*, а Gamis et al, 2000 идентифицират *a*-хемолитичен стрептокок. Разликите се дължат предимно на географска и/или болнична специфика и подсказват значението на местните микробиологични изследвания като риск-предсказващ фактор за сепсис, свързан с ФН.

1.3. Причини за летален изход при ФН

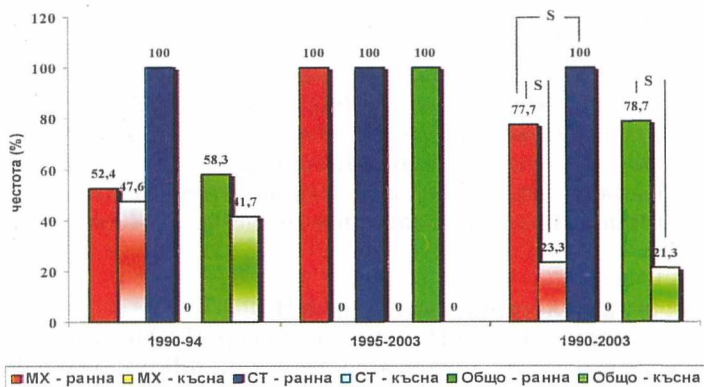
Летален изход в хода на ФН е регистриран при 12.3% от проучваните ФЕ. Сигнификантна е разликата в честотата на ФЕ с летален изход в двата проучвани периода: 30.8% през периода 1990-94 срещу 7.9% през периода 1995-2003 (Фигура 13). Честотата на ФЕ с летален изход в групата с МХ за целия период и през периода 1995-2003 е сигнификантно по-висока в сравнение с групата със СТ.

Фигура 13. Честота на летален изход.



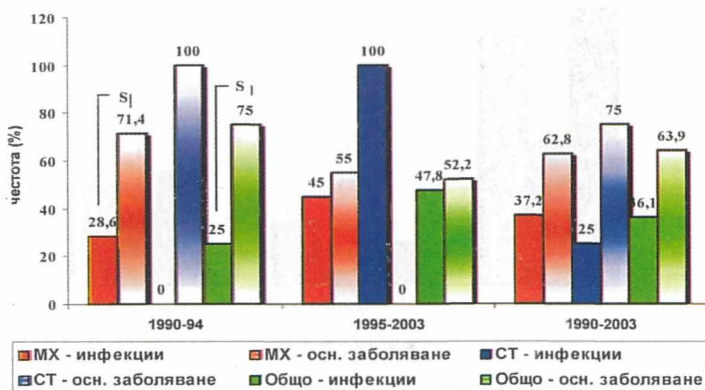
Ранна и късна смърт са регистрирани съответно в 9.7% и 2.6% от всички проучвани ФЕ. Честотата на ранната смърт е сигнификантно по-висока в сравнение с късната както в общата група починали деца (78.7% срещу 21.3%), така и в групата с МХ (77.7% срещу 23.3%) (Фигура 14). През втория период на проучване и при децата със СТ не се регистрира късна смърт.

Фигура 14. Честота на ранна и късна смърт.



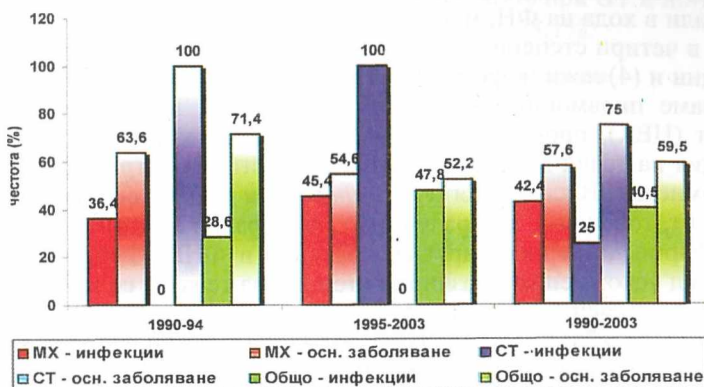
Честотата на общата инфекциозно-свързана смърт е 4.4%, а на смъртта, причинена от основното заболяване и/или други причини – 7.9%. Резултатите, представени на Фигура 15 показват, че както в общия период, така и в двата подпериода, причините за смърт са свързани по-често с основното заболяване и/или други причини, отколкото с причини, свързани с инфекция.

Фигура 15. Честота на причини за смърт.



Аналогични резултати се наблюдават и при анализа на причините за ранна смърт (Фигура 16), където инфекциозно-свързаната се документираща в 3.9%, а смъртта, причинена от основното заболяване и/или други причини – в 5.8%.

Фигура 16. Честота на причини за ранна смърт.



1.3.1. Обсъждане на причините за летален изход при ФН

Ние интерпретираме смъртта, настъпила в хода на ФН, в два аспекта: (i) като самостоятелна и независима форма на усложнение, асоциирана предимно с хода на основното злокачествено заболяване и (ii) като най-висока и фатална зона в спектъра от ИУ, доколкото леталният изход сравнително често е асоцииран със сепсис или други тежки инфекции. В този смисъл ние анализираме смъртта при пациенти с ФН предимно от гледна точка на възможността да бъде предсказана като най-висока степен на риск. Класифицирането ѝ на *ранна* и *късна* има преди всичко прогностичен характер и затова в общите клинични характеристики, съобщавани в литературата, честотата ѝ поотделно не се анализира, докато в проучванията върху РОМ двете категории летален изход са строго разграничени.

Честотата на леталния изход в нашето изследване е 12.3% и е по-висока при пациенти с МХ в сравнение със СТ. Според проучвания на EORTC и други автори през периода от 1960-70 до 1994 г. смъртността при ФН сигнификантно намалява, преминавайки от 90-70% през 21-18% до 9.6-7% (Crocaert F, 2000; Riley et al, 1999). При нашите болни честотата на общата инфекциозно-свързана смърт (4.4%) е по-висока от цитираната от други автори (0.3-3.6%) (Janka-Schaub et al, 1991; Meir et al, 2001) и е по-ниска от цитираната при деца с ОЛ (5-8%) (Lehrnbecher et al., 2004). Причините за по-голямата честота при нашите болни според нас се дължи на не еднаквата терминология – редица автори анализират

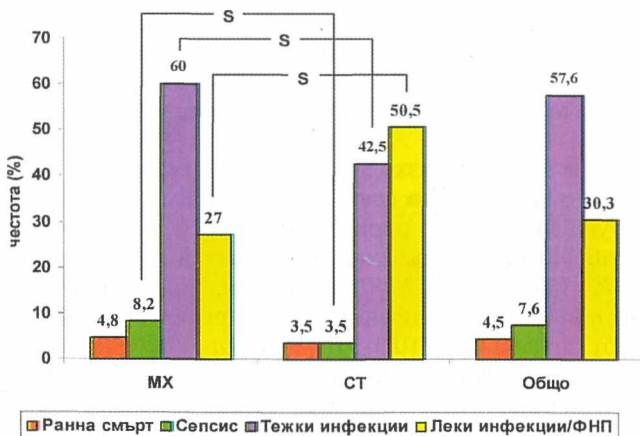
само чистата инфекциозно-свързана смърт, изключвайки случаите на комбинация на инфекцията с хеморагия и/или прогресия на основното заболяване.

1.4. Характеристика на усложненията при ФН

В нашето проучване ние анализираме хипотезата, че усложненията, настъпили в хода на ФН, могат да бъдат стратифицирани според своята тежест в четири степени: (1) смърт (ранна смърт), (2) сепсис, (3) тежки инфекции и (4) леки инфекции и ФНП. В категорията *тежки инфекции* включваме пневмония, менингит, ентероколит, неутропеничен ентероколит (НЕК), проктит, перитонит, тежък мукозит, целулит, абсцес, инфекция на траен венозен път, ИПП, синуит, отоанtrit, медиастинит и остеомиелит. В категорията *леки инфекции и ФНП* включваме ИГДП (фарингит, тонзилит), катарален отит, лек орален мукозит, кожно-лигавична форма на херпес вирусна инфекция и ФНП. Фебрилен епизод, включващ усложнения с различни степени на тежест, се класифицира в по-тежката степен.

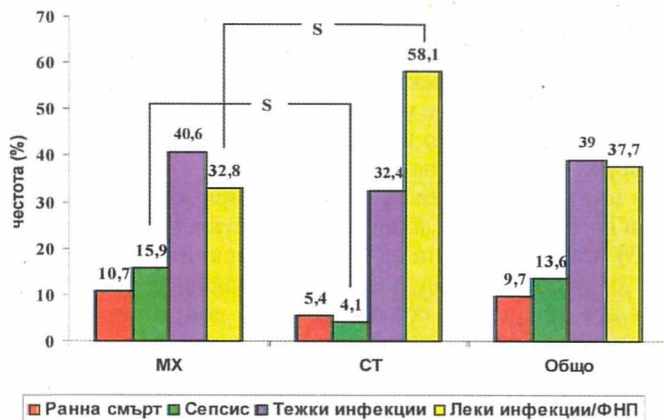
На *Фигура 17* е представена честотата на усложненията, настъпили в хода на ФН за целия изследван период, според четирите степени на тежест. Най-често се регистрират тежки инфекции (57.6%), следвани от леки инфекции и ФНП (30.3%), сепсис (7.6%) и ранна смърт (4.5%). В групата на МХ подреждането е аналогично, а в групата на СТ с най-голяма честота се регистрират леки инфекции и ФНП (50.5%). Посочените разлики между МХ и СТ са сигнификантни за всички степени на тежест с изключение на ранна смърт.

Фигура 17. Честота на усложненията според степените на тежест (1990-2003).



На *Фигура 18* е представена честотата на всички ФЕ (1990-2003), според четирите степени на тежест на усложнения и категорията на основното заболяване. Най-често се регистрират ФЕ с тежки инфекции (39%), следвани от ФЕ с леки инфекции и ФНП (37.7%), сепсис (13.6%) и ранна смърт (9.7%). В групата на МХ сигнификантно по-висока е честотата на ФЕ, асоциирани със сепсис – 15.9% срещу 4.1% при СТ и по-ниска е честота на леки инфекции и ФНП – 32.8% срещу 58.1%.

Фигура 18. Честота на ФЕ според степените на тежест на усложненията (1990-2003).



1.4.1. Обсъждане на характеристиката на усложненията при ФН

Днес е общоприето становището, че пациентите с ФН представляват хетерогенна популация с различен риск за развитие на тежки усложнения и че поведението при епизоди на ФН трябва да бъде адаптирано съобразно риска. Практическото приложение на това становище е възможно само ако съществуват общоприети, благонадеждни и валидизирани клинично-предсказващи правила за идентифициране на пациенти с различна степен на риск. Така в онкохематологичната практика се въведоха две взаимно свързани понятия – *степен на тежест на усложнения* и *съответстваща ѝ рискова група (РГ)*, от които пък през последното десетилетие се оформиха представите за две категории пациенти с ФН – с *нисък риск* и *висок риск*. През периода 2000-2002 г. са публикувани риск-оценъчни модели, целящи идентифициране на деца с нисък риск за развитие на сигнификантни (*Klaassen et al*) и инвазивни (*Santolaya et al*) инфекциозни усложнения, а през 2000 г. – международна точкова система (MASCC score) за идентификация на възрастни с нисък риск за развитие на сериозни медицински усложнения (*Klastersky et al*); подобен точков модел за риск при възрастни е апробиран през 2003 г. в Тайланд (*Chayakulkeere et al, 2003*). Дизайнът на тези оценъчни модели е иденти-

фициране на пациенти с нисък риск, така че засега няма валидизирана точкова система за ранна идентификация на неутропенични пациенти с висок риск от сериозни усложнения или смърт.

Нашият подход към степените на тежест и съответстващите им степени на риск за ИУ и смърт включва всички цитирани дотук гледни точки, но ги интерпретира по принципно различен начин. В нашето проучване основополагаща е следната хипотеза: (i) всички ИУ и ранна смърт могат да се разглеждат като общ спектър от усложнения, (ii) спектърът от усложнения може да се стратифицира на четири изхода, подредени в съответни степени на тежест. За разлика от подхода на другите автори, ние допускаме следните две опции: (i) всеки пациент с ФН в еднаква степен носи риск за всяка една степен на тежест, (ii) комплекс от оптимален брой показатели на началната клинична оценка (до 48-я час) определя в коя от четирите зони на спектъра от усложнения ще се включи даден пациент. Ние интерпретираме усложненията като сбор от четири вероятности, а всеки пациент – като потенциален техен носител, който трябва да бъде проверен за всяка една от тях.

В нашето проучване ние анализираме четири изхода, стадиращи в четири степени на тежест на усложнения: (1) летален изход (ранна смърт), (2) сепсис, (3) тежки инфекции и (4) леки инфекции или ФНП. Мотивите са свързани с предполагаема риск-предсказваща стойност и с произтичащите от нея алгоритми за терапевтично поведение. Главна цел на нашето хипотетично стратифициране е постигане на ранна ориентация към различни нива на терапевтично поведение и медицински грижи. Подобни сравнителни проучвания на степени на тежест на усложнения при ФН не сме срещали в достъпната литература.

1.5. Логистични регресионни модели на степените на тежест на усложнения

На базата на нашата хипотеза за четири степени на тежест на усложнения, настъпили в хода на ФН, ние допускаме, че е възможно те да бъдат описвани и предсказвани с помощта на самостоятелни логистични регресии. Изходна точка на това предположение е хипотезата, че проучваните ФЕ не са еднородни по отношение на риска от усложнения и могат да се стратифицират в четири РГ: (1) *група с летален риск*, включващ деца, починали в хода на фебрилен епизод до 6-и ден включително; (2) *група със септичен риск*, включващ деца със сепсис; (3) *група с висок риск*, включващ деца с тежки инфекции и (4) *група с нисък риск*, включващ деца с леки инфекции или ФНП. От тази гледна точка всички проучвани от нас 95 променливи са анализирани в епизодите на ФН от втория период на нашето проучване (1995-2003). Първоначално е приложен унивариационен анализ с цел селекция на предсказващи фактори за всяка степен на тежест на усложнения поотделно. Стартира се с най-тежката степен на тежест – за летален изход, като се анализират епизодите с ранна смърт; след отпадането на епизодите с летален изход се анализират случаите със сепсис; така последователно се анализират всички

степенни на тежест, докато се стигне до най-ниската. Селектираните чрез унивариационен анализ четири групи променливи са включени в мултивариационен анализ и са изработени четири логистични регресионни модела: модел за летален изход, за сепсис, за тежки инфекции и за леки инфекции и ФНП. Всеки модел е представен таблично със съставлящите го променливи и статистически характеристики (Таблица 4, 5, 6 и 7).

Таблица 4. Логистичен регресионен модел за летален изход.

Променливи	Регресионен коефициент	Стандартна грешка	95 % CI	p
Неврологичен статус: абнормен	2.63	1.18	0.27 ÷ 4.99	0.0273
Кръвозагуба, изискваща заместителна терапия: да	3.11	1.20	0.71 ÷ 5.51	0.0102
Хипотермия: да	3.36	1.13	1.10 ÷ 5.62	0.0031
Хипотония: да	3.30	1.26	0.78 ÷ 5.82	0.0093
Общ серумен протеин: < 50 g/L	2.71	0.96	0.79 ÷ 4.63	0.0051

$p < 0.0001$; класификационно правило за *летален изход*: сума от коефициенти > 8.85; сензитивност: 95.6 %; специфичност: 97.9 %; положителна предсказваща стойност: 78.6 %; отрицателна предсказваща стойност: 99.6 %; OR = 579.6

Таблица 5. Логистичен регресионен модел за сепсис.

Променливи	Регресионен коефициент	Стандартна грешка	95 % CI	p
Време на поява на ФН след АТХТ: < 7-и ден	1.84	0.91	0.02 ÷ 3.66	0.049
Втрисане: да	3.99	1.00	1.99 ÷ 5.99	0.0009
Траен венозен път: симптоми на инфекция ± екстравазат: да	5.11	1.81	1.49 ÷ 8.73	0.0051
АФБ: < 0.1 G/L	1.88	0.91	0.06 ÷ 3.70	0.0398
Отложена предшествваща АТХТ: да	3.37	0.98	1.41 ÷ 5.33	0.0007

$p < 0.0001$; класификационно правило за *сепсис*: сума от коефициенти > 13.0; сензитивност: 72.2 %; специфичност: 100 %; положителна предсказваща стойност: 100 %; отрицателна предсказваща стойност: 96.7 %; OR = 1952

Таблица 6. Логистичен регресионен модел за тежки инфекции.

Променливи	Регресионен коефициент	Стандартна грешка	95 % CI	p
Продължителност на фебрилитет от началото на ФН: > 48 часа	2.04	0.62	0.80 ÷ 3.28	0.0012
Време на поява на неутропения след АТХТ: ≤10-и ден	2.60	0.58	1.44 ÷ 3.76	0.0000
Performance status: 70%-50% и ≤ 40%	2.36	0.62	1.12 ÷ 3.60	0.0002
Представено място или симптоми на инфекция: да	2.45	0.56	1.33 ÷ 3.57	0.0000
Коремна болка: да	2.52	0.63	1.26 ÷ 3.78	0.0000

$p < 0.0001$; класификационно правило за тежки инфекции: сума от коефициенти > 9.12; сензитивност: 89.4%; специфичност: 93.4 %; положителна предсказваща стойност: 93.2 %; отрицателна предсказваща стойност: 89.8 %; OR = 83.9

Таблица 7. Логистичен регресионен модел за леки инфекции и ФНП.

Променливи	Регресионен коефициент	Стандартна грешка	95 % CI	p
Продължителност на фебрилитет от началото на ФН: < 24 часа	2.78	0.61	1.56 ÷ 4.00	0.0000
Време на поява на ФН след АТХТ: > 10-и ден	1.33	0.55	0.33 ÷ 2.43	0.0162
Общо състояние: добро или леко увредено	2.29	0.62	1.05 ÷ 3.53	0.0003
Представено място или симптоми на инфекция: не	1.99	0.52	0.95 ÷ 3.02	0.0002
Тахикардия: не	2.98	0.65	1.68 ÷ 4.28	0.0000
Покачване до 48-и час на един от: АНБ, АМБ, тромбоцити: да	2.76	0.76	1.24 ÷ 4.28	0.0004

$p < 0.0001$; класификационно правило за леки инфекции: сума от коефициенти > 9.67; сензитивност: 93.4 %; специфичност: 89.4 %; положителна предсказваща стойност: 89.8%; отрицателна предсказваща стойност: 93.2 %; OR = 84.8

1.6. Точкова система за идентифициране на рискови групи

Построените от нас регресионни модели се обединяват в единна точкова система за стъпаловидно идентифициране на четири рискови нива, т.е за определяне принадлежността на пациент с ФН към една от четирите рискови групи: (1) летален риск, (2) септичен риск, (3) висок риск (риск от тежки инфекции) и (4) нисък риск (риск от леки инфекции или ФНП).

Точковата система е показана на Таблица 8. Тя се състои от четири секции, съответстващи на всяка РГ, а всяка секция съдържа комплекса променливи от съответния логистичен модел и точките, оценяващи предсказващата им стойност. Под всяка секция е показано праговото ниво от сбора на точките, необходим за класифициране на пациента към определената РГ.

Таблица 8. Точкова система за стратификация на риск от усложнения.

РИСКОВИ ГРУПИ	ХАРАКТЕРИСТИКИ	ТОЧКИ
ГРУПА С ЛЕТАЛЕН РИСК	Неврологичен статус: абнормен	4
	Кръвозагуба, изискваща заместителна терапия: да	5
	Хипотермия: да	5
	Хипотония: да	5
	Общ серумен протеин: < 50 g/L	4
	Прагово ниво: 13 точки	
ГРУПА СЪС СЕПТИЧЕН РИСК	Време на поява на ФН след АТХТ: < 7-и ден	2
	Втрисане: да	4
	Траен венозен: симптоми на инфекция ± екстравазат: да	5
	Δ ФБ: < 0.1 G/L	2
	Отложена предшествваща АТХТ: да	3
	Прагово ниво: 9 точки	
ГРУПА С ВИСОК РИСК	Продължителност на фебрилитет от началото на ФН: > 48 часа	4
	Време на поява на неутропения след АТХТ: ≤10-и ден	5
	Performance status: 70%-50% и ≤ 40%	4.5
	Представено място или симптоми на инфекция: да	5
	Коремна болка: да	5
	Прагово ниво: 13.5 точки	
ГРУПА С НИСЪК РИСК	Продължителност на фебрилитет от началото на ФН: < 24 часа	4
	Време на поява на ФН след АТХТ: >10-и ден	2
	Общо състояние: добро или леко увредено	3.5
	Представено място или симптоми на инфекция: не	3
	Тахикардия: не	3
	Покачване до 48-и час на един от: АНБ, АМБ, тромбоцити: да	4
	Прагово ниво: 10.5 точки	

Точковата система се използва по следния алгоритъм: отначало се потвърждава или отхвърля принадлежността на пациента към групата с *летален риск* – проверява се кои от характеристиките, посочени в съответната секция, са налице и се сумират точките. Ако сборът достигне праговото ниво от 13 точки, пациентът се класифицира като рисков за летален изход. Ако сборът е под 13, се пристъпва към потвърждаване или отхвърляне на принадлежността на пациента към групата със

септичен риск. Пациентът се класифицира в тази РГ, ако са налице характеристики, посочени в съответната секция, и се достигне съответното прагово ниво от 9 точки. Ако сборът е по-нисък, по аналогичен начин се потвърждава или отхвърля принадлежността на пациента към групата с *висок риск*, за която сборът трябва да е поне 13.5 точки. В случаите, когато сборът е под 13.5, пациентът се класифицира към групата с *нисък риск* и това се потвърждава, ако сборът от точките, съответстващи на характеристиките от неговата секция, е по-голям от 10.5. На Таблица 9 е представена клиничната проверка на точковата система за стратификация на риска чрез прилагането ѝ върху статистическа извадка от 304 епизода на ФН от контингента на ретроспективното проучване. Прогностичните характеристики на точковата система са показани на Таблица 10.

Таблица 9. Клинично изпълнение на предсказващото правило на точковата система върху извадка от ретроспективното проучване (n = 304).

Ретроспективно проучване	Идентификация на рискови групи с точковата система					
	Летален риск	Септичен риск	Висок риск	Нисък риск	Рг– (фалш)	Общо
Ранна смърт	22	0	1	0	(1)	23
Сепсис	4	26	2	4	(6)	36
Тежки инфекции	2	0	110	11	(11)	123
Леки инфекции/ФНП	0	0	8	114	(0)	122
Рг+ (фалш)	(6)	(0)	(8)	(0)	-	(14)
Общо	28	26	121	129	(18)	304

Рг+ (фалш): фалшиво положително предсказване

Рг– (фалш): фалшиво отрицателно предсказване

Таблица 10. Сензитивност, специфичност, PV+ и PV– на предсказващото правило на точковата система върху извадка от ретроспективното проучване.

Показатели	Летален риск	Септичен риск	Висок риск	Нисък риск	Общо
Сензитивност	95.6 %	72.2 %	89.4 %	93.4 %	89.8 %
Специфичност	97.9 %	100 %	93.4 %	89.4 %	89.1 %
PV+	78.6 %	100 %	93.2 %	89.8 %	91.9 %
PV–	99.6%	96.2 %	89.8 %	93.2 %	86.4 %

PV+: положителна предсказваща стойност; PV–: отрицателна предсказваща стойност

1.6.1. Обсъждане на логистичните регресионни модели на степените на тежест на усложнения и точкова система за идентифициране на рискови групи

Нашият регресионен анализ на групата с летален изход селектира пет променливи. В достъпната литература съществува само едно проучване за предсказване на ранна смърт при възрастни с ФН, в което са определени различни от нашите показатели (абнормна серумна урея, тахикардия, абнормна LDH и абнормна серумна глюкоза), но всички наши присъстват в селекцията на техния унивариационен анализ (*Wibur et al, 2000*). Въобще в групата с ранна смърт доминират болни, чиито причини за летален изход са свързани повече с основното злокачествено заболяване или други неинфекциозни причини, затова е логично да се очаква, че идентифицираните от нас променливи са показатели, характеризиращи пряко или косвено предимно нарушения, свързани с необратимо увреждане биохимичен, хемодинамичен и коагулационен статус.

Регресионният анализ на групата със сепсис включва пет променливи. Наличието на *симптоми на инфекция от траен венозен път* се описва като променлива, предсказваща бактериемия при деца, и от други автори (*Hann et al, 1997; Viscoli et al, 1994*), а променливата *време на поява на ФН след ATXT до 7-и ден* се описва от *Santolaya et al, 2001*. Променливата *АМБ под 0.1 G/L* е селектирана в моделите на *Rackoff et al, 1996* и *Klaassen et al, 2000*, а *АНБ под 0.1 G/L* – в проучване на *Viscoli et al, 2001*, и са заместени в нашата логистична регресия от променливата *АФБ (АМБ+АНБ) под 0.1 G/L*. Променливата *втрисане* е съобщена от два научни колектива като предсказваща риск от бактериемия (*Jones et al, 1996* и *Lucas et al, 1996*). Променливата *отложена предшестваща ATXT* е въведена от нас и се дефинира като отложена във времето или прекъсната предшестваща (последна) ATXT по причина на влошен клиничен статус, тромбоцитопения, неутропения или фебрилитет. Въпреки че отклоненията, причинили отлагането, са нормализирани и ATXT е проведена, тази категория включва деца с гранични възможности за клинично и костно-мозъчно възстановяване.

В регресионния анализ на групата с тежки инфекции са включени пет променливи. Те се различават от тези в моделите за тежки инфекции на *Santolaya et al, 2001* и *Ammann et al, 2000*. Според нас разликите са обусловени от това, че ние анализираме риска от тежки инфекции, след като сме отделили вече пациентите с летален изход и сепсис. Присъствието на променливата *представено място или симптоми на инфекция* в нашата логистична регресия приемаме като специфичен признак, който различава анатомично локализираната инфекция от бактериемията, т.е. от по-високата степен на тежест на усложнения. Подобни корелации са намерени от *Ammann et al, 2003*, докато *Lucas et al, 1996* не намират връзка между фокус на инфекция и наличие на положителни кръвни култури.

В нашия регресионен анализ за групата с леки инфекции или ФНП са селектирани шест променливи. В голямата си част те съвпадат с предложените от други автори критерии за селектиране на деца с нисък риск, които общо взето се свеждат до наличие на добро общо състояние, ремисия на ОЛ или пълна/непълна ремисия на СТ, поява на ФН след 7-и или

10-и ден на АТХТ, липса на представено място на инфекция, критерии за ранно костно-мозъчно възстановяване и овладяване на фебрилитета в първите 24-96 часа от началото на АМХТ (Aquino et al, 1997 и 2000; Holdsworth et al, 2003; Paganini et al, 2001; Klastersky et al, 2000).

Построената от нас точкова система за оценка на риска от усложнения, свързани с ФН при деца, принципно се различава от известната MASCC score (Klastersky et al, 2000). За разлика от нея нашата точкова система е многоскална, а използването ѝ е стъпаловидно (каскадно). Според нас всеки пациент с ФН носи потенциален риск за всички РГ и трябва да бъде проверен за всяка една от тях. Алгоритъмът на нашата точкова система стартира с тестване за най-високата РГ (ранна смърт) и чрез отхвърляне се придвижва стъпаловидно надолу към по-ниските РГ. По този начин максимално се снижава възможността пациенти, рискови за по-тежки усложнения, да бъдат класифицирани в по-ниска РГ. Стъпаловидният алгоритъм за оценка на риска е по-функционален за целите на терапевтично поведение, защото дефинира не две, а три или повече опции за медицински грижи: (1) в интензивен сектор при риск за ранна смърт и/или сепсис, (2) в специализирана онкохематологична клиника при висок риск и (3) обсъждане за амбулаторно лечение или ранна дехоспитализация при нисък риск. Не от по-малко значение е националната и географска специфика на точковата система и въобще на всеки отделен регресионен модел, защото той по специфичен начин имплицира в себе си особеностите на контингента от пациенти, научната, диагностична и лечебна готовност на работещия екип, икономическите и финансови възможности на болницата, института и държавата.

II. Проспективно проучване

Разпределението на ФЕ от проспективното проучване според категорията на усложненията, оценени при дехоспитализацията на пациентите като окончателни, е представено на Таблица 11. Най-висок е относителният дял на ФЕ с КДИ, следван от ФНП и МДИ.

Таблица 11. Разпределение на ФЕ според категориите ИУ.

Заболяване	МДИ		КДИ		ФНП		Общо
	брой	%	брой	%	брой	%	
МХ	11	28.9	14	36.8	13	34.3	38
СТ	1	14.4	3	42.8	3	42.8	7
Общо	12	26.7	17	37.8	16	35.5	45

На Таблица 12 е показано разпределението на епизодите на ФН според степените на тежест на диагностицираните при тях усложнения – доминират ФЕ с леки инфекции или ФНП, следвани от епизодите с тежки инфекции, със сепсис и ранна смърт.

Таблица 12. Разпределение на ФЕ според степента на тежест на усложненията и категориите злокачествени заболявания.

Степен на усложнения	МХ		СТ		Общо	
	брой	%	брой	%	брой	%
Ранна смърт	1	2.6	-	-	1	2.2
Сепсис	3	7.9	1	14.3	4	8.8
Тежки инфекции	10	26.3	1	14.3	11	24.5
Леки инфекции или ФНП	24	63.2	5	71.4	29	64.5
Общо	38	100	7	100	45	100

На Таблица 13 са представени клиничните резултати от апробацията на построената от нас точкова система върху контингент от 45 епизода на ФН, проучени проспективно.

Таблица 13. Клинично изпълнение на предсказващото правило на точковата система върху проспективното проучване ($n = 45$).

Проспективно проучване	Идентификация на рискови групи с точковата система					
	Летален риск	Септичен риск	Висок риск	Нисък риск	Pr- (фалш)	Общо
Ранна смърт	2	0	0	0	(0)	2
Сепсис	1	2	0	0	(0)	3
Тежки инфекции	0	1	11	1	(0)	13
Леки инфекции/ФНП	0	0	1	26	(4)	27
Pr+ (фалш)	(1)	(1)	(1)	(0)	-	(3)
Общо	3	3	12	27	(4)	45

Pr+ (фалш) – фалшиво положително предсказване; Pr- (фалш) – фалшиво отрицателно предсказване

Данните за случаите, усложнени с ранна смърт и сепсис, не могат да бъдат статистически интерпретирани поради малкия брой. При пациенти с тежки инфекции и леки инфекции/ФНП риск-предсказващото правило на точковата система показва много добри статистически характеристики: сензитивност: 91.7 %, специфичност: 96.3 %, положителна предсказваща стойност: 91.7% и отрицателна предсказваща стойност: 96.3 %.

ОБОБЩЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото проучване разглежда проблема за клиничната характеристика на ФН при онкологично болни деца, провеждащи АТХТ. Въпреки разностранната му интерпретация, главна гледна точка е възможността за ранна оценка на риска от различни по тежест инфекции, включително и сепсис, заедно с риска и за ранна смърт (до 6-и ден от началото на ФН) като най-тежкото от всички възможни усложнения. В ретроспективната част на проучването сравнително се анализира честотата на ФН, средният брой ФЕ, нозологичният и микробиологичен спектър на ИУ, честотата и причините за ранна смърт в две различни категории основно злокачествено заболяване и в два различни периода от време. По-нататък се анализират максимален брой клинични и параклинични показатели от началната клинична оценка на ФЕ, особено тези, за които съществуват литературни данни за възможна предсказваща стойност за различни по степен инфекциозни и други сериозни усложнения, включително смърт. Целта на този анализ е да се провери хипотезата, според която ФН при деца има четири потенциални изхода, стадиращи в четири степени на тежест на усложнения: (1) смърт (ранна смърт), (2) сепсис, (3) тежки инфекции и (4) леки инфекции или ФНП. Тези четири изхода при ФН се описват статистически с помощта на четири отделни регресионни модела. Развивайки хипотезата за предсказване на четири рискови групи, ние обединяваме регресионните модели в обща риск-оценъчна точкова система. Според алгоритъма на клиничното ѝ приложение тя стартира с тестване за най-високата рискова група (ранна смърт) и чрез отхвърляне се придвижва стъпаловидно надолу към по-ниските рискови групи. От клинична гледна точка главното ѝ практическо качество е, че може да дефинира най-малко три избора за терапевтично поведение: (1) лечение в интензивен сектор, когато е налице риск за ранна смърт и/или сепсис, (2) лечение в специализирана онкохематологична клиника, когато е налице висок риск и (3) обсъждане за ранна дехоспитализация и/или амбулаторно лечение, когато е налице нисък риск.

ИЗВОДИ

1. Фебрилна неутропения се регистрира при 50.3% от децата със злокачествени заболявания. Честотата ѝ е сигнификантно по-висока при деца с МХ, с рецидив и във фаза на индукция в сравнение с пациенти със СТ и във фаза на поддържащо лечение.

2. При 73% от епизодите на ФН се документират инфекциозни усложнения. Фебрилитет с неясен произход е сигнификантно по-чест при пациенти със СТ.

3. Инфекциозните усложнения при деца с ФН най-често се манифестират с орален мукозит, пневмония, ентероколит, ИГДП и сепсис. Три четвърти от микробиологичният им спектър е представен от бактериални микроорганизми с равен относителен дял на Г (+) и Г (-) бактерии.

При повече от половината случаи със сепсис се изолират Г(+) бактерии, а над една трета от патогените са *CNS*.

4. Най-честите причинители на МДИ са *CNS*, α -хемолитичен стрептокок, *E. coli*, *Klebsiella* spp. и *Pseudomonas* spp., а от надзорни култури най-често се изолират *S. aureus*, α -хемолитичен стрептокок, β -хемолитичен стрептокок и *CNS*. Регистрира се сигнификантно нарастване на честотата на *Enterococcus* spp., α -хемолитичен стрептокок и *MRS*.

5. Летален изход при епизоди на ФН се наблюдава в 12.3%, а честотата на инфекциозно-свързаната смърт е 4.4%. Сигнификантно по-често се регистрира ранна смърт.

6. Усложненията, свързани с ФН при деца, могат да бъдат стадираны чрез логистични регресионни модели в четири степени на тежест – ранна смърт, сепсис, тежки инфекции и леки инфекции или ФНП.

7. Построените от нас логистични регресионни модели могат да бъдат обединени в точкова система за идентификация на четири рискови групи – с летален, септичен, висок и нисък риск.

8. Клиничната проверка на предсказващото правило на построена от нас риск-оценъчна точкова система показва висока положителна предсказваща стойност, сензитивност и специфичност.

СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в детската онкохематология в България се анализира детайлно проблемът за честотата на ФН и за клиничната характеристика на свързаните с нея инфекциозни усложнения.

2. За първи път в детската онкохематология в България се анализира детайлно честотата, структурата и причините за смърт, настъпила в хода на ФН.

3. За първи път в детската онкохематология е построена система от четири логистични регресионни модели, с които се описват четири степени на тежест на усложнения, свързани с ФН.

4. За първи път в детската онкохематология е построена риск-оценъчна точкова система за ранно идентифициране на четири рискови групи.

5. За първи път в онкохематологията е построена многостепенна точкова система за оценка на риск от усложнения, свързани с ФН, в която оценката е стъпаловидна, а не алтернативна.

Приноси с приложен характер

1. Въвежда се точкова система за идентифициране на четири рискови групи при деца с ФН в рамките на начална клинична оценка (до 48-и час).

2. Въвеждат се критерии за риск-базирано терапевтично поведение – в интензивен сектор, в онкохематологична клиника, обсъждане на ранна дехоспитализация, орално болнично или амбулаторно лечение.

ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

Публикации по темата

1. Калева В, Ст. Кертикова. Инфекциозни усложнения при химиотерапия на деца със злокачествени заболявания. *Инфектология*, 1994, 31, 3: 43-47
2. Калева В. Фебрилна неутропения и инфекциозни усложнения: сравнителна характеристика при деца с малигнени хемопатии и солидни тумори. *Педиатрия*, 2004, 1: 19-25
3. Калева В. Клинично поведение при фебрилна неутропения у деца със злокачествени заболявания. Обзор. *Онкологос*, 2002, 3-4: 3-17
4. Калева В, Д. Калев. Съвременна стратификация на риска при деца с фебрилна неутропения. Обзор. *Онкологос*, 2003, 3-4 (под печат)

Участия в научни форуми по темата

1. Калева В, М. Белчева, С. Кертикова, Х. Христозова, И. Рачева. Бактериемия при фебрилна неутропения у деца с малигнени хемопатии: микробиологичен спектър и резистентност. *VII Национален конгрес по клинична и трансфузионна хематология с международно участие. София, 8-10.10. 2003*
2. Калева В. Фунгиални инфекции при фебрилна неутропения у деца със злокачествени заболявания. *VII Национален конгрес по клинична и трансфузионна хематология с международно участие. София, 8-10.10. 2003*
3. Kaleva V, St. Kertikova, M. Beltcheva, E. Scheitanova. G-CSF (Filgrastim) in induction chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *22th International Congress of Pediatrics. 9-14 August, 1998, Amsterdam*
4. Kaleva V, St. Kertikova-Marincheva. Septicemia in febrile neutropenic children with acute leukemia and malignant lymphomas. *5th International Symposium on Leukemia and Lymphoma. 12-15 March, 2003, Amsterdam*